

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THÈSE

N°

177

POUR LE

Doctorat de l'Université de Paris

(Mention Médecine)

PAR

Jean RANARISON-BONARD

Né le 24 Janvier 1893 à Tananarive (Madagascar)

La Fièvre Bilieuse Hémoglobinurique
et son
Traitement par l'or colloïdal

Président : M. LÆPER, Professeur

Imprimerie PASCAL

31, Av. des Gobelins

PARIS 13.

1941

Journal de l'Institut de France

1844

La France

et de

l'Institut de France

Paris

1844

Paris

1844

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THÈSE

N°

POUR LE

Doctorat de l'Université de Paris

(Mention Médecine)

PAR

Jean RANARISON-BONARD

Né le 24 Janvier 1893 à Tananarive (Madagascar)

La Fièvre Bilieuse Hémoglobinurique
et son
Traitement par l'or colloïdal

Président : M. LÉPER, Professeur

Imprimerie PASCAL

31, Av. des Gobelins

PARIS 13.

1941

LE DOYEN BAUDOUIN

.1— PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE
Physiologie	Léon BINET
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bacteriologie	Robert DEBRÉ
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN
Pathologie médicale	Past-Vallery-Radot
Pathologie chirurgicale	MONDOR
Anatomie pathologique	LEROUX
Histologie	CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU
Thérapeutique	AUBERLIN
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER
Hygiène et médecine préventive	TANON
Médecine légale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LÉVY-VALENSI
Clinique des Mal. mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY
Clinique médicale	{ LOEPER
	{ ABRAMI
	{ FIESSINGER
	{ RATHERY
Hygiène et clinique de la première enfance	{ LEREBoullet
Clinique des maladies des enfants	{ N...
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	{ GOUGEROT
Clinique des maladies du système nerveux	{ GUILLAIN
Clinique des maladies infectieuses	{ LEMIERRE
	{ N...
Clinique chirurgicale	{ GOSSET
	{ GRÉGOIRE
Clinique ophtalmologique	{ LENORMANT
Clinique urologique	{ VELTER
	{ CHEVASSU
Clinique d'accouchements	{ COUVELAIRE
	{ JEANNIN
Clinique gynécologique	{ LÉVY-SOLAL
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	{ MOCQUOT
Clinique oto-rhino-laryngologique	{ OMBREDANNE
Clinique thérapeutique chirurgicale	{ LEMAITRE
Clinique propédeutique	{ N...
Clinique de la Tuberculose	{ M. VILLARET
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	{ TROISIER
Clinique de cardiologie	{ MATHIEU
Clinique de neuro-chirurgie	{ LAUBRY
Assistance Médico-sociale	{ Clovis VINCENT
	{ N...
	{ HAZARD
Professeurs sans chaire	{ MULON
	{ OLIVIER
	{ SANNIÉ
	{ VERNE



II.— AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale
BARIÉTY	Pathologie médicale
BERNARD Etienne	Pathol. médicale
BESANÇON Justin	Hydrologie
BOULIN	Pathologie médicale
BONNET	Bactériologie
BOULANGER	Chimie
BULLIARD	Histologie
CACHERA	Pathologie médicale
GARCIN	Pathologie médicale
COSTE	Pathologie médicale
CORDIER	Anatomie
DOGNON	Physique
FEVRE	Pathologie chirurgicale
FUNCK	Pathologie chirurgicale
GALLIARD	Parasitologie
DE GENNES	Pathologie médicale
GIROUD	Histologie
Mlle Gauthier-VILLART	Pathol. méd.
HAGUENAU	Pathologie médicale
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie
JOANNON	Hygiène

MM.

LACOMME	Obstétrique
LANTUÉJOL	Obstétrique
LAVIER	Parasitologie
LENEGRE	Pathologie médicale
LELONG	Pathologie médicale
LEMAIRE	Pathol. expérimentale
Mlle J. LEVY	Pharmacologie
MARGHAL	Pathologie médicale
MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale
MOLLARET	Pathologie médicale
MOUQUIN	Pathologie médicale
PATEL	Pathologie chirurgicale
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale
RENARD	Ophthalmologie
RICHET	Physiologie
SÉNEQUE	Pathologie chirurgicale
SICARD	Pathologie chirurgicale
SOULIE	Pathologie médicale
SUREAU	Obstétrique
TURPIN	Pathologie médicale
WILMOTH	Pathologie chirurgicale

III.— AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale
BUSQUET	Pharmacologie
CHAILLEY-BERT	Physiologie
GUÉNIOT	Obstétrique
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurg.

MM.

LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale
LE LORIER	Obstétrique
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie
VAUDESCAL	Obstétrique.
HUGUENIN	Anatomie Pathologique
PIEDELIEVRE	Médecine légale



IV.— AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.

ALAJOUANINE
BRULÉ
CATHALA
GASTINEL
CHEVALLIER
CHABROL
DONZELOT
DUVOIR
LAROCHÉ G.
LIAN
MOREAU
SÉZARY

Clinique
médicale

MM.

BASSET
BROcq
CADENAT
de GAUDART
d'ALLAINES
LEVEUF
MOULONGUET
GATELLIER
MOURE
QUENU
FEY

Clinique
chirurgicale

M. M

ECALLE
METZGER
PORTES
VIGNES

Clinique obstétricale

V.— CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique
RUPPE	Stomatologie
WEIL-HALLÉ	Puériculture

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Qui m'a inculqué l'amour de la médecine, et
dont la vie faite de bonté et de dévouement
me servira d'exemple.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

Trop tôt enlevée à l'affection des siens par
cette terrible maladie, et dont la vie était
toute de tendresse et de dévouement.

A MON FRÈRE FRANCIS-MICHEL ROBINARY

Publiciste

A MON BEAU-FRÈRE le Dr ANDRIANASOLO

A TOUS LES MIENS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin des Hôpitaux

Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

Notre profond respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. TIFFENEAU

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Doyen honoraire de la Faculté de Médecine

Membre de l'Académie de Médecine

Membre de l'Institut

En témoignage de notre très respectueuse
reconnaissance.

A MONSIEUR A. GIROUD

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine

Chargé de cours d'Embryologie

Dont les conseils nous ont toujours
été précieux.

Respectueux hommages.

A MONSIEUR PIERRE PÉGARD

En témoignage de notre profonde
reconnaissance.

A NOTRE AMI A. RAKOTO-RATSIMAMANGA

Docteur es-Sciences

Assistant à la Faculté de Médecine de Paris

AVANT - PROPOS

La colloïdothérapie a trouvé de nombreuses applications dans toutes les branches de la médecine.

Depuis ces vingt dernières années, elle a servi au traitement des affections les plus diverses: septicémies, fièvre typhoïde (LETULLE et MAGE), rhumatisme syphilitique (LOEPER, BERGERON et VAHRAM), sodoku (H. GRENET et LEHUCHER), etc.

Au cours de notre carrière dans l'Assistance médicale, à Madagascar, nous l'avons étendue à une maladie coloniale dont le traitement, jusqu'à ces derniers temps, n'a pas donné de résultat probant: la Fièvre bilieuse hémoglobinurique.

LA FIÈVRE BILIEUSE HEMOGLOBINURIQUE ET SON TRAITEMENT PAR L'OR COLLOIDAL

INTRODUCTION

Deux courants d'idées s'affrontent, tant sur la pathogénie de la fièvre bilieuse hémoglobínurique, que sur son traitement.

Le premier soutient que cette maladie relève du paludisme. D'où sa dénomination de **parapaludisme** ; et, comme corollaire, la médication par la quinine et ses succédanés.

Le second, sans avoir découvert le germe spécifique ne déclare pas moins qu'elle est une entité morbide, pour les raisons suivantes :

- elle peut se rencontrer dans des contrées indemnes de paludisme ;

- la recherche des hématozoaires dans le sang des hémoglobínuriques donne presque toujours des résultats négatifs ;

- et, fait frappant, une crise de bilieuse hémoglobínurique, chez les paludéens, a pour effet, de balayer les globules parasités.

D'après cette deuxième théorie, il faut donc s'abstenir de quinine (BERETTAS, PLEHN, D. BOLDEN, HAMILTON BROMFIELD, etc...) laquelle, en toute logique, n'étant pas le médicament approprié, pourrait, au contraire, donner des mécomptes par son pouvoir hémolysant ou, tout au

moins, précipiter l'apparition d'accidents hémolytiques, peut-être en imminence de réalisation.

Quoiqu'il en soit, le traitement de la bilieuse hémoglobinurique pose un certain nombre de problèmes dont la solution est encore à l'étude.

Dans le domaine de cette maladie, dit CATILLON, toutes les hypothèses restent permises.

Les idées actuelles en hématologie et en thérapie colloïdale nous ont incité à essayer l'or colloïdal et à l'adopter ensuite. Les résultats obtenus ont, en effet, largement dépassé nos espérances.

Mais, avant d'exposer les observations faites sur nos malades, nous avons jugé utile de tracer à grands traits les caractéristiques de cette affection; et, chemin faisant, de rapporter les conceptions de différents auteurs.

Il va sans dire qu'à ces conceptions se rattachent des modes de traitement parfois des plus suggestifs, entre lesquels le praticien pourra faire le choix.

FIEVRE BILIEUSE HEMOGLOBINURIQUE

(Abréviation : F. B. H.)

1^o— Fièvre bilieuse hématurique, fièvre bilieuse mélanurique, fièvre méthémoglobinurique, fièvre hémosphérinurique, accès jaune.

2^o— Black-water-fever, Malarial hæmaturia (anglais):

3^o— Schwarzwasserfieber (allemand).

CHAPITRE I

Endemicite

La fièvre bilieuse hématurique (1) est une affection spéciale.. qui ne se développe que dans certains pays [YERSIN, PLEHN].

Elle a été néanmoins signalée un peu partout, dans l'ancien comme dans le nouveau monde : en Amérique du Sud et dans le centre, au Tonkin, en Italie, en France, etc...

Mais c'est aux colonies et dans la zone intertropicale qu'elle est le plus répandue et se révèle le plus meurtrière.

1 — Appellation défectueuse, mais couramment employée aux colonies.

Dans l'hématurie, le malade élimine du sang en nature (éléments figurés et plasma) ; et dans l'hémoglobinurie, c'est seulement la matière colorante du sang (hémoglobine et ses dérivés).

Disons tout de suite que telle contrée infestée de malaria ne l'est pas fatalement de bilieuse hématurique. En d'autres termes, la géographie endémique de l'une n'est pas calquée sur celle de l'autre.

Telle est du moins l'opinion de la majorité des auteurs.

Il semble, par ailleurs, que la lutte à outrance menée contre le paludisme n'a pas beaucoup influencé la fièvre bilieuse hémoglobinurique.

Ainsi, dans les grandes villes de Madagascar — **Tananarive, Tamatave, Fianarantsoa**, etc...— devenues très salubres, la morbidité palustre a considérablement baissé et les formes pernicieuses sont devenues plus rares; par contre, les cas de F. B. H. y existent, en tout point, comme par le passé...

CHAPITRE II

Symptômes

Début brusque, caractérisé par le syndrome pathognomonique suivant :

- émission d'urine rouge cerise (hémoglobinurie),
- vomissements bilieux, incoercibles,
- ictère et
- fièvre.

Ces symptômes sont généralement **concomitants**. Leur succession permet de dissocier la F. B. H. de toutes les affections bilieuses des colonies, entres autres, de la fièvre jaune.

LEMIERRE et RUDOLF ont observé un cas dans lequel ils ont attiré l'attention sur le contraste remarquable :

d'une part, le caractère atténué des manifestations morbides initiales, bien différentes de celles qui marquent en général le début brutal de la F. B. H. ; d'autres part, la marche implacable de la maladie qui a entraîné la mort en trois jours.

L'ictère peut ne pas se produire, mais c'est très rare. Si la destruction des hématies est massive, il y a de ce fait exagération brutale de la production des pigments biliaires. d'où polycholie, flux bilieux et ictère.

Si elle est plus considérable encore, ou si le foie défaillant laisse passer une partie de l'hémoglobine, sans transformation, il y a simultanément ictère d'une part, hémoglobinémie d'autre part.

Tant qu'il n'y a pas 0,25 % de cette matière colorante en liberté dans le plasma circulant, dit P. CARNOT l'hémoglobinurie ne se produit pas, sauf altération du rein ou du foie. Signalons toutefois que F. CLAIR met en doute la présence d'hémoglobine dans l'urine des malades.

Le sang est laqué dans l'urine; les globules rouges y sont dissouts et leur matière colorante mise en liberté colore l'urine en totalité.

Celle-ci, contenant ainsi de l'hémoglobine dissoute, en même temps que de la bile, passe par différentes couleurs successives: rutilante, vin de Bordeaux, de Malaga, bière brune, café, pour reprendre sa coloration normale. Même dans les cas graves, lorsque la maladie dure plus de huit jours, les urines sont décolorées au moment de la mort. Il peut y avoir des retours passagers à la coloration rouge, retours qui s'accompagnent de légers frissons [WURTZ et THIROUX].

La fièvre est presque toujours précédée d'un frisson souvent intense, avec «**coup de barre**» dans les reins.

La température axillaire est de 39 à 40°, parfois davantage.

Le cas de LEMIERRE et RUDOLF a été plutôt apyrétique (39° à l'admission à l'hôpital, puis 36° jusqu'à la mort, survenue trois jours après).

Personnellement, nous avons eu un cas mortel ayant dépassé 42°.

CHAPITRE III

Examens de laboratoire et Anatomie Pathologique.

D'après de nombreux auteurs, en particulier FAIRLEY et BROMFIELD, l'hypocholestérinémie est constante dans la F. B. H. Elle n'est que de 0 gr. 60 % au lieu de 1 gr. 60, chiffre normal.

L'urée sanguine varie de 0gr 54 à 3gr 72 pour 1000 cm³

Il y a diminution de la réserve alcaline chez les malades gravement atteints. Le nombre des hématies est très abaissé, au voisinage de 2 millions par m³ dans les cas moyens ; au-dessous de 1 million dans les cas graves.

La fièvre bilieuse hémoglobinurique s'accompagne toujours d'altération et de diminution de la résistance des hématies.

La mononucléose est égale ou supérieure à 40 %, même pendant les accès (GUIART, GARIN et LÉGER).

Pendant la phase d'hémolyse active, la maladie exerce une action inhibitrice sur l'érythropoïèse, d'où taux très bas des réticulocytes.

Avec la cessation de l'hémolyse, ces éléments augmentent avec une extraordinaire rapidité.

La numération des réticulocytes peut donc avoir une valeur pour le pronostic (BLACKIE W. K.).

Le phénomène **initial** et **prédominant** paraît être cependant l'attaque des hématies (parasites, toxiques).

Les lésions portent, d'après P. CARNOT, simultanément sur le sang, les vaisseaux, la rate et le rein.

Le foie et le rein sont atteints. Aussi MOREAU déclare que l'on meurt de bilieuse hématurique par le rein et surtout par le foie.

A l'**autopsie** d'une femme, emportée en 36 heures par la F. B. H., LEMIERRE et RUDOLF déclarent que les cellules hépatiques paraissent normales, sans dégénérescence graisseuse. Il n'y a pas de distension vasculaire, mais tous les capillaires contiennent à la fois des hématies de forme plus ou moins normale et une abondante poussière de grains hémoglobiniques.

Les reins sont remarquablement conservés, mais toutes les lumières tubulaires (tubes sécréteurs et tubes excréteurs) sont également remplis de poussière hématique.

Les lésions anatomo-pathologiques sont, en somme peu caractéristiques.

CHAPITRE IV

Pronostic.

La fièvre bilieuse hémoglobinurique est une affection sinon mortelle, du moins toujours très grave.

Son pronostic doit être réservé, particulièrement dans les trois premiers jours.

La mort peut, en effet, survenir en ce laps de

temps par anurie, hypertermie, myoeardite aiguë ou, à échéance, plus longue, par cachexie.

L'anurie et l'urémie consécutive dominent en général le pronostic de l'affection (H. ROUVROY et VAN NITSSEN). On connaît l'aphorisme ; " un bilieux qui pisse est un bilieux qui guérit ".

Dans l'accès hémoglobinurique, la mort peut être rapide et brutale. Et cela se conçoit : toutes les « lumières tubulaires rénales » étant bouchées, l'anurie brûle les étapes.

Ainsi, à l'encontre de l'anurie calculeuse (mis à part les phénomènes réflexes pouvant également déclencher une évolution très rapide), il n'y a pas de période de tolérance, il n'y a pas de période intermédiaire, la bilieuse hématurique peut aller sans transition à l'intoxication confirmée.

Enfin, le pronostic va s'aggravant avec les récives.

CHAPITRE V

Pathogénie

La littérature de ce chapitre est riche : néanmoins, jusqu'ici, aucun des travaux en cours n'a pu « élucider la nature si mystérieuse de cette affection ».

Dans la crise hémoglobinurique, deux conditions sont nécessaires :

— causes prédisposantes à la lise [terrain, excès, âge et sexe];

— causes déterminantes [causes chimiques, physiques et biologiques].

Il faut remarquer cependant qu'entre les deux catégories de causes, il n'y a pas de démarcation nette.

A — Causes prédisposantes

La majeure partie des auteurs pensent que le déclenchement de la crise hémoglobinurique exige une prédisposition spéciale.

a) Etat pathologique antérieur : On a incriminé le rôle du terrain dans la F. B. H. : mauvais état hépatique et rénal antérieur, alcoolisme, paludisme insuffisamment traité, etc...

b] Hérité et races :

Considérée par CASTROVILLI comme une cause adjuvante, l'hérité de la F. B. H. n'a pas été mentionnée par la plupart des auteurs.

Cependant, on peut noter dans un même village, par exemple, que certaines familles sont durement éprouvées à des intervalles irréguliers par cette maladie, tandis que d'autres — toutes proportions gardées — ne le sont pas.

L'existence de cette hérité est confirmée par l'assertion de SAVY : “ Dans une même famille, il peut se révéler des cas de cholémie familiale, ictère chronique splénomégalique, hémoglobinurie ”.

Les noirs seraient moins sujets à cette maladie, par contre, les blonds et les métis le seraient davantage (JOYEUX).

c) Age et sexe :

La F. B. H. frappe surtout les sujets dans la force de l'âge. Nous ne l'avons guère rencontrée ni chez les enfants au-dessous de cinq ans, ni chez les vieillards.

Cela est dû, peut-être, au fait que ces derniers sont moins exposés aux intempéries et au excès de toutes sortes.

De même, les femmes, de par leur constitution plus faible, et probablement aussi de par leurs troubles hémoglobi-

géniques plus fréquents chez elles, sont plus éprouvées que les hommes.

En somme, tout ce qui crée un état de moindre résistance de l'organisme prédispose à l'hémoglobinurie.

B — Causes déterminantes

On peut les classer en trois catégories : chimiques, physiques et biologiques.

1° — Causes chimiques :

Plusieurs médicaments sont incriminés : phénacétine, antipyrine, quinine, etc.; mais c'est surtout cette dernière qui joue le plus grand rôle.

En effet, la quinine a une action déclenchante sur la bilieuse hématurique, action certaine, indiscutable, très fréquente (FAIRLEY, HAMILTON, BROMFIELD). Principalement si elle est administrée par la bouche (P. CARNOT).

Elle active l'hémolysine (BARAT et YORK); augmente l'alexine du sang, par suite le pouvoir hémolytique, et favorise l'hémolyse (RAADT).

Certains sels de quinine [formiate en particulier] ont une action directement toxique sur les globules rouges [OTTO, CHABAUD].

TOMASSELLI, KOCK et MARCHOUX notamment vont plus loin en déclarant qu'il s'agit avant tout d'une hémoglobinurie quinique, indépendante du paludisme.

C'est pour cette raison, sans doute, que MOREAU préconise l'**atébrine** [quinacrine de FOURNEAU] comme étant, d'après RICHARD GREEN, le " premier médicament antipaludique et sans contre-indication".

La quinine agirait, si l'on en croit NOCHT et KIKUTH, en transformant la lécithine en lysocithine, corps éminemment hémolytique. Il est à noter que la lysocithine d'après BELFANTI, existe dans l'organisme normal; mais

son action est inhibée par des substances-tampons, entre autre la cholestérine dont la carence se remarque dans le paludisme chronique.

Sans vouloir apporter aucune restriction à ce verdict auquel d'ailleurs nous souscrivons entièrement, que l'on nous permette de relever d'autres observations, non moins dignes d'intérêt.

La quinine n'a qu'une faible valeur hémolysante d'appoint vis-à-vis d'hématies déjà très altérées et fragiles, sensibles à n'importe quelle cause supplémentaire d'altération [P. CARNOT].

Elle ne produit pas de semblables effets sur tous les paludéens soumis au traitement quinique. Il faut donc, pour que la quinine provoque l'hémolyse, soit une **susceptibilité spéciale**, soit une **résistance globale très diminuée** par l'attaque antérieure des parasites.

Enfin, on cite de nombreux cas de bilieuse hémoglobininurique chez des sujets n'ayant jamais pris de quinine.

2° Causes physiques :

a] Refroidissement — Le refroidissement est également une des causes déclenchantes de la lyse des hématies. C'est " absolument capital " affirment-ils BLANCHARD et POULLEC.

A ce sujet, l'épreuve d'Ehrlich est démonstrative. En plongeant dans l'eau glacée le doigt du malade préalablement ligaturé à sa base, au bout de quelques minutes, le sérum du sang de ce doigt est laqué.

A Madagascar, la recrudescence palustre se produit pendant la saison des pluies et de chaleur ; c'est-à-dire de Novembre à Avril.

Le réveil de la bilieuse hémoglobininurique, au contraire, se fait à l'apparition du froid (mai, juin, juillet).

H. VINCENT et RIEUX, cités par LEMIERRE et RUDOLF, attribuent au froid le cas des sujets n'ayant jamais présenté sous les tropiques des symptômes apparents de paludisme, et chez lesquels cette infection s'est traduite pour la première fois, dès leur arrivée en Europe, sous forme d'un accès de F. B. H.

Pour BLANCHARD, sous l'influence de la vaso-contriction périphérique, produite par le froid qu'on retrouve à l'origine de tous les cas de bilieuse hémoglobinurique, il se produit une congestion rénale. Celle-ci engendre de petites hémorragies intraglomérulaires dont les hématies sont lysées, soit dans le rein par les hémolysines, soit dans l'urine par l'hypotonie de ce liquide.

Ce fait corrobore d'une façon générale la thèse des auteurs précités.

Insolation — A côté du refroidissement, il ne faut pas oublier que l'insolation peut être aussi à l'origine d'un accès jaune. Le Dantec signale le cas provoqué par une marche prolongée au soleil.

Nous-même, nous avons pu constater que l'exposition prolongée au soleil est également néfaste [obs. n. 2]

En effet, certains auteurs attribuent parfois aux rayons ultra-violets une action hémolytique.

3° Causes Biologique

Les causes biologiques tiennent une place prépondérante, elles sont plus nombreuses et plus complexes.

1. Origine spécifique — L'agent pathogène n'a pas encore été isolé.

Pour SAMBO, PLEHN et YERSIN, la F. B. H. serait une infection spéciale, comparable aux piroplasmoses bovines. BLANCHARD et LEFROU l'attribuent au spirochete bilio-hemoglobinurice.

Ce spirochete provoquerait, chez le cobaye, une hématurie, mais sans ictère ni hémoglobinurie.

WILLIAM LEISHMANN aurait observé dans quelques cas d'accès jaune des « inclusions cellulaires », enfermées dans des cellules-hôtes.

Colorées au Leishmann, ces dernières se présentent comme de gros mononucléaires. Elles sont assez nombreuses dans le frottis du sang.

Quant aux « inclusions cellulaires », ce sont des granulations de 1 à 5 μ , tranchant en rouge vif sous l'effet du même réactif.

Disons cependant qu'aucune expérimentation n'a donné jusqu'à ce jour de résultats probants.

2) Origine paludéenne. Les partisans du paludisme incriminent le **plasmodium falciparum** dans la genèse de l'accès jaune comme dans celle des fièvres bilieuses rémittentes.

Si le parasite ne se rencontre pas dans le sang circulant, c'est parce qu'il se réfugierait dans les viscères profonds, principalement dans la rate, la moelle osseuse et le foie.

D'aucuns prétendent que la F. B. H. est une manifestation pernicieuse de la malaria. Ce qui supposerait, pour le moins, une « contemporanéité » des deux affections.

Mais, l'absence d'hématozoaires dans la F. B. H., autant que le grand décalage existant entre l'époque de son apparition et celle du paludisme, peuvent être des raisons suffisantes pour écarter l'hypothèse malarienne et accréditer les notions précédentes de spécificité.

Pour certains coloniaux (GOUZIEN etc...) la maladie se développerait uniquement chez des **vieux paludéens**.

Cette conception ne nous rend pas compte de tous les faits : car, comment expliquer le cas où la F. B. H. a éclaté chez des sujets infectés depuis peu, ou chez des émigrants indemnes d'antécédents malariques ?

Il est vrai qu'au cours du paludisme chronique il y a hypocholestérinémie, accompagnée d'une diminution de résistance globulaire.

C'est pourquoi certains auteurs ont essayé d'expliquer l'hémolyse par cette diminution du cholestérol dans le sang, car la cholestérine possède un pouvoir antihémolytique [de RAYMOND).

Lutter contre l'**hypocholestérinémie** du paludisme chronique, c'est donc **prévenir l'accès jaune** (PONS, ADVIER, GUILLERM).

Du reste, des praticiens déclarent avoir obtenu de bons résultats dans le traitement de F. B. H., soit par l'emploi de la cholestérine en nature (OTTO etc...), soit par l'injection parentérale de biocholine (de RAYMOND, CASTILLON).

La résistance globulaire se trouverait ainsi renforcée du fait de l'augmentation du taux de cholestérine dans le sang (MAYER et SCHAEFFER — BOIVIN et FLANDIN, etc..).

Remarquons toutefois que tout paludéen chronique ne fait pas **nécessairement** un accès hémoglobinurique.

Reste donc à considérer l'hypothèse d'une susceptibilité spéciale, ou parfois de l'hérédité énoncée plus haut.

Cette susceptibilité, dont l'essence même demeure inconnue, peut, d'après SAVY, relever soit d'une instabilité spéciale du système endocrinien et neuro-végétatif ou de l'état colloïdal des humeurs, soit d'une insuffisance des barrières qui s'opposent normalement à la pénétration, dans la circulation, de molécules indésirables : muqueuse intestinale altérée, carence hépatique.

3) Atteintes du foie : Le syndrome ictéro-hémoglobinurique, dit OTTO, est déchaîné, chez des sujets prédisposés, par un agent quelconque d'hémolyse : parasitisme intense des hématies, atteinte profonde de l'état général et consécutivement, déficience hépato-rénale.

Ainsi, non seulement le paludisme, mais toute maladie débilitante et, d'une façon générale, tout facteur déterminant une altération du foie, prédisposent à l'accès jaune.

On sait, en effet, combien grand est le rôle des lésions hépatiques dans les maladies sanguines, car le foie est une glande dont l'influence est considérable sur la coagulabilité sanguine et sur la fragilité capillaire (LOEPER).

Dans la malaria, dit NAUMANN, la fièvre bilieuse hémoglobinurique se déclare quand il y a altération du foie.

Parti de cette idée, il a fait des injections d'extrait de foie et aurait constaté l'action frappante de celui-ci ; c'était là, pour parler comme LOEPER, une autothérapie isotopique qui prend pour objectif un même organe.

Avec du campolon (extrait de foie) à haute dose, OTTO aurait également observé une "régénération" globulaire très rapide.

Le séjour très prolongé aux colonies est, par ailleurs maintes fois mis en cause. Bien des colons, malgré une hygiène mieux comprise, un bien-être plus élevé, restent aussi fragiles, que l'indigène (sinon davantage) vis-à-vis de la F. B. H.

Cela tient moins au climat, nous semble-t-il, qu'à l'alcool et aux excès de table, gros facteurs de lésions hépatiques.

4) Atteintes rénales : Le rôle du rein est capital dans la genèse de cette maladie comme dans son évolu-

tion. A son niveau se produit une hématurie pouvant avoir le froid comme cause ou une hémolyse relevant de l'hypotonie de l'urine ou des hémolysines.

Mais la caractéristique, c'est l'hémoglobinurie. Elle est fugace et apparaît dès le premier stade de l'évolution de la maladie.

Cependant, chez certains paludéens, comme le signale P. CARNOT, l'hémoglobinurie paraît être consécutive à l'hématurie.

L'urine contient alors un dépôt abondant constitué par des débris d'hématies, généralement altérées, mais très reconnaissables encore. Il y a donc hématurie rénale même très faible en même temps qu'hémoglobinurie.

Dans un stade plus avancé, une anurie peut se montrer. Elle est due, moins à une altération du parenchyme rénal, qu'au blocage des « tubules » par l'hémoglobine coagulée ou par les grains hématiques.

Vers le stade terminal enfin, une néphrite peut s'installer, allant d'une simple albuminurie jusqu'à une néphrite azotémique (CVSTROVILLI).

On peut dire que le rein est le thermomètre de la fièvre bilieuse hématurique. Son degré de gravité se mesure au degré de l'atteinte rénale.

5) Contraction splénique. La F.B.H. dit CHARTERS, est intimement associée à la contraction splénique.

Celle-ci est la cause et non l'effet du processus hémolytique. Opinion partagée par BLACKLOCK et MAC DONALD, cités par l'auteur.

CHARTERS classe ainsi les rates en 3 groupes, suivant leur vitesse de contraction.

a) La contraction lente, trop graduelle pour causer la F.B.H.

b) La contraction plus rapide, associée à une hémolyse faible et insuffisante pour causer une hémoglobinurie.

c) La contraction rapide de la F.B.H. typique, liée avec le passage de l'hémoglobine dans l'urine.

Les causes provoquant cette contraction seraient principalement celles qui agissent sur le système sympathique.

Aussi CHARTERS propose-t-il dans cette maladie d'employer l'anesthésie des nerfs splanchniques.

Enfin, la **sensibilité de la rate hypertrophiée** serait, d'après le même auteur, un important signe précurseur de la fièvre bilieuse hémoglobinurique.

C) Origines parapaludéennes

Les hypothèses suivantes, basées sur l'état **dyscrasique créé par les atteintes paludéennes**, sans expliquer les phénomènes intimes de la fièvre bilieuse hémoglobinurique, pourront, dans une certaine mesure, aiguiller le traitement symptomatique.

1) Hypothèse de l'Hémolyse : Le caractère du paludisme est de s'attaquer aux hématies, d'où fragilité globulaire.

Celle-ci, d'après FERRANNINI[1] se distingue en fragilité majeure et mineure.

En voici les signes distinctifs :

Fragilité majeure	Fragilité mineure
1. L'hémolyse se produit dans la circulation sans la collaboration du rein.	L'hémolyse est intra-rénale.
2. Relève de la quinine et de ses succédanés.	Relève du froid.

(1). — A cette conception, nous rapprochons cette théorie de A. LUMIÈRE: «L'hémolyse par laquage est un simple phénomène de fissurage par distension de l'enveloppe, et l'hémolyse chimique et sérique est un phénomène de floculation colloïdale qui porte vraisemblablement sur la membrane d'enveloppe.

3. Hémoglobinémié.	Pas d'hémoglobinémié.
4. Laquage du sang dans les vaisseaux et l'urine.	Pas de laquage du sang dans les vaisseaux, mais laquage dans l'urine.
5. Présence d'ictère.	L'ictère peut manquer.
6. Urobilinurie.	Urobilinurie moins forte.
7. Hémoglobinurie possible.	Hémoglobinurie appréciable.

La fragilité globulaire est telle dans le paludisme chronique qu'il suffit d'une simple dose de quinine, de phénacétine ou d'antipyrine pour déclencher la fonte partielle des globules rouges dans le plasma sanguin, d'où hémoglobinurie médicamenteuse.

2) Hypothèse de l'hémolysine spécifique : C'est la théorie émise par CHRISTOFERS, BENTLEY et soutenue par BIQUANI.

Cette hémolysine se formerait, chez le paludéen, par la destruction continuelle des globules rouges dans les phagocytes de la rate, du sang, et de l'endothélium des vaisseaux. Elle est intravasculaire, et, dans ce cas, serait prête à entrer en action dès que l'organisme s'affaiblit sous une influence quelconque (fièvre, froid, excès, etc...).

L'hémolysine peut-être aussi extra-vasculaire. La bile et les parasites — ou plutôt les résidus de ces derniers — constitueraient également une sensibilisatrice qui ne serait autre qu'une hémolysine spécifique.

D'après GUIART, GARIN et LEGER, le sérum d'un hémoglobinurique est hémolytique, pour les hématies d'un sujet normal.

3) Hypothèse du choc anaphylactique . Se rapportant aux travaux de C. RICHET sur les sérums, des auteurs supposent que, dans le paludisme, la toxine pro-

jetée dans le sang au moment des divers accès de fièvre constituerait autant " d'injections préparantes " pour l'homme.

Cette toxine pourrait, à un moment donné, agir comme une " injection déchaînante ", sous l'effet d'un médicament hémolysant.

4) Hypothèse d'un choc colloïdoclasique : D'après ABRAMI et SENEVET, l'accès de fièvre paludéenne ne serait qu'un simple choc hémoclasique. On y trouve, en effet, les signes caractéristiques du choc hémoclasique : leucopénie, inversion de la formule leucocytaire, etc...

L'accès jaune, autrement plus grave, serait un choc colloïdoclasique tissulaire du foie et du rein, d'où les vomissements bilieux et l'hémoglobinurie.

D) Intervention de plusieurs facteurs

DÉSÉQUILIBRE PHYSICO-CHIMIQUE

En fait, ces hypothèses, si on les considère d'une façon isolée, sont peu démonstratives.

L'action d'un seul facteur (quinine, hypocholestérimie, etc...) ne suffit pas à déterminer l'accès jaune, si complexe dans sa nature.

Plusieurs facteurs doivent intervenir avec une importance plus ou moins grande dans la création d'un état de **déséquilibre physico-chimique** du milieu intérieur (**instabilité colloïdale**). Nous l'avons vu se traduire par la fragilité anormale des hématies, par les modifications du sérum, en particulier, son pouvoir hémolytique sur des hématies normales.

Chercher à combattre ce déséquilibre, en prévention de l'érythrolyse, consiste d'une part à diminuer la formation des hémolysines ; d'autre part, à augmenter la

résistance globulaire qui se trouve diminuée au cours de la maladie. En effet, au cours de la F. B. H., l'hémolyse des globules rouges commence déjà dans une solution de NaCl à 0,58 % ; elle est totale à 0,48. Normalement, elle ne commence qu'à 0,44 ‰.

Plusieurs tentatives thérapeutiques ont été effectuées. De l'avis de praticiens expérimentés, la réhydratation intensive par l'eau salée serait le traitement de choix (sérum hypertonique à 20 ‰).

CASTROVILLI trouve dans l'acide ascorbique, outre une action hémostatique, une autre action protectrice sur l'état physique des parois vasculaires, et déclare avoir eu des succès par l'emploi de ce médicament, dans la F.B.H.

Il se pourrait d'ailleurs que le résultat heureux obtenu par CASTROVILLI tienne à l'action générale de cette vitamine anti-scorbutique.

E) Action stabilisante des substances colloïdales

Les recherches sur l'action stabilisante des substances colloïdales sont plus probantes ; et les travaux de SCHAEFFER nous ont paru, à cet égard, des plus suggestifs.

SCHAEFFER est arrivé, en effet, à démontrer que l'introduction de substances colloïdales dans le sang empêche l'hémolyse.

Il explique ce phénomène de la façon suivante : "Les fines granulations colloïdales forment, autour des globules, une sorte d'écran protecteur qui empêche l'action des substances hémolysantes".

En nous nous basant sur ces notions expérimentales, nous avons pensé à l'avantage que nous pourrions tirer de l'emploi de ces substances protectrices et nous avons décidé d'essayer l'or colloïdal.

CHAPITRE VI

THÉRAPEUTIQUE

On s'est efforcé surtout de lutter contre les deux principaux dangers: l'un présent, l'hémolyse; l'autre, imminent, l'anurie.

Contre l'hémolyse:

Transfusion sanguine. Pratiquée dans la Rhodésie du Sud, et préconisée par W. BLACKIE qui s'exprime ainsi: «Le besoin de remplacement des cellules rouges se fait sentir d'une façon urgente, la nécessité d'une transfusion précoce devient apparente».

MALARD met en garde contre les dangers de cette méthode; et la contre-indication est formelle dans la **bilieuse anurique** (BLACKIE).

On a utilisé le chlorure de calcium. C'est le médicament classique de l'accès jaune, à la fois antihémodytique et diurétique.

Oxygénothérapie. Dans un autre ordre d'idées et en présence d'accidents aigus, l'oxygénothérapie judicieusement employée aurait, selon F. CLAIR, un rôle de premier plan.

L'oxygène pur est absorbé par l'hémoglobine qui le cède aux tissus; mais encore faut-il que le globule rouge soit en état de fixer cet oxygène.

Nous avons parlé de l'action anti-hémolytique de la cholestérine. Nous n'y insisterons pas davantage.

Contre l'anurie:

L'anurie confirmée, dans une bilieuse hémoglobinurique, est presque toujours mortelle.

La décapsulation proposée en 1901 par EDEBOHLS contre l'anurie des néphrites aiguës médicales ne saurait être envisagée ici, pour diverses raisons: opération peu courante, possibilité d'un choc mortel, etc.

L'idéal est de prévenir l'anurie.

Le gluconate de calcium a été employé par Van SLYPE dans les cas de F.B.H. où l'anurie est menaçante.

FONTOYNONT, cité par LE DANTEC, recommande dans cette maladie le traitement malgache qui consiste en lavements purgatifs et en tisanes de VOAFOTSY.

La voafotsy (*Aphloia Theeiformis*) est un arbuste très commun sur les hauts Plateaux de Madagascar. Nous l'utilisons journellement dans presque toutes les maladies fébriles.

C'est un diurétique de premier ordre et sans nocivité.

ESSAI THERAPEUTIQUE PAR L'OR COLLOIDAL

Les notions que nous avons précédemment exposées révèlent dans la F.B.H. un déséquilibre physico-chimique important du milieu intérieur contre lequel il faut lutter. Cet état se traduit surtout par les modifications des propriétés du sérum, en particulier il devient hémolytique et aussi par la fragilité globulaire considérable.

Nous avons pensé que l'or colloïdal jouerait un rôle, **protecteur**, en renforçant la résistance globulaire, et freinerait par suite l'érythrolyse.

Nous avons choisi l'or colloïdal car nous avons, par ailleurs, observé son action favorable sur les septicémies et sur certaines maladies infectieuses (pneumonie etc.)

Nous savons également les affinités spéciales des granulations aurifères sur certains tissus, et plus particulièrement sur le système réticulo-endothélial. Il suffit, pour s'en rendre compte, de se rapporter à la littérature histologique expérimentale.

Enfin, l'or colloïdal pourrait lutter contre l'infection existante par son action antitoxique.

Nous avons fait sur plusieurs malades des essais dont on lira plus loin les observations détaillées.

Dose et voie d'administration

Dose: Tous les classiques reconnaissent que l'or colloïdal est très «choquant».

Il nous a donc paru sage, surtout dans cette maladie où tout choc de quelque importance est néfaste — nous l'avons énoncé plus haut — d'employer l'or colloïdal avec prudence, c'est-à-dire à faible dose.

Nous n'avons pas perdu de vue, en cela, le précepte de A. LUMIÈRE: «il faut des proportions infimes de certains corps pour conditionner ou détruire l'état colloïdal micellaire».

Ainsi, nous avons donné pour un traitement établi sur trois jours.

— Le 1^{er} jour, 1/2 cm³ d'or colloïdal.

— Le 2^e jour, 1 cm³ » »

— Le 3^e jour, 1 cm³ » »

Voie d'administration: Comme on peut le penser, c'est la voie endoveineuse que nous avons choisie, comme étant la plus rapide.

Avec cette maladie, il faut **lutter de vitesse**. Tout retard dans le traitement est extrêmement préjudiciable à l'hémoglobinurique [observation n. 8].

En outre, en règle générale, d'après STROHL et DOGNON, c'est la **voie endoveineuse** qui est indiquée pour les métaux colloïdaux.

On peut résumer l'action de l'or colloïdal sur F.B.H. de la façon suivante:

Le premier jour, l'administration d'un 1/2 centimètre cube de substance, entraîne une sensation de bien-être presque immédiate; la peau devient moite. Au bout de 4 heures, la température baisse d'un degré à 1 degré 1/2.

Vers la fin de la journée, les urines commencent déjà à être moins chargées en couleur. Le sommeil devient tranquille.

Au deuxième jour, l'injection d'un centimètre cube est suivie d'une crise urinaire importante; les vomissements s'arrêtent; la température revient à la normale et le malade réclame de la nourriture.

Enfin, au troisième jour; dernière administration d'un cm³ d'or colloïdal, le malade entre directement en convalescence; la température redevient normale et le teint ictérique est en décroissance manifeste: les urines sont complètement claires.

Nous ne saurions trop insister sur la nécessité d'administrer l'or colloïdal par **voie endoveineuse**; la voie intramusculaire semble inopérante, comme nous le montre le cas n° 8. Ce qui est d'ailleurs conforme aux constatations de LETULLE et MAGE.

L'ensemble de ces résultats démontre que l'or colloïdal agit efficacement sur la F.B.H. Ce qui frappe surtout c'est la guérison rapide non suivie d'une convalescence trainante ni d'anémie profonde si redoutées par tous les praticiens. Par là, l'or colloïdal semble supérieur aux autres modes de traitement.

CHAPITRE VII

SUR LE MODE D'ACTION DE L'OR COLLOIDAL

Comment ce médicament agit-il dans la F.B.H.?

Il nous paraît téméraire de donner des précisions sur le mécanisme d'action de ce médicament, malgré les succès dont nos observations font foi. Nous nous bornerons donc à en exposer les raisons générales.

1) Action directe sur les germes:

Les classiques admettent que l'or colloïdal est un

anti-infectieux, et que son action «in vitro» sur les germes est directe.

«In vivo», le mode d'action est plus discuté.

On a signalé dans des cellules-hôtes du système réticulo-endothélial la présence d'«inclusions cellulaires» (LEISHMANN avec sa méthode) qui pourraient être les germes pathogènes.

Le métal colloïdal, en provoquant la prolifération du système réticulo-endothélial (J. VERNE, H. DUBOIS etc.) augmenterait ainsi son pouvoir bactéricide sur ces germes spécifiques.

Il se peut également que ces «inclusions» soient elles-mêmes des sources d'hémolysines. On pourrait alors supposer que le sol colloïdal les neutraliserait.

Enfin, d'aucuns prétendent que l'or colloïdal possède une action «bactériostatique», c'est-à-dire d'arrêt sur le développement des microbes. Ceux-ci ne seraient pas tués par l'action du colloïde, mais leur remultiplication serait entravée.

b] Action antitoxique:

En dehors de cette action sur les germes, l'or colloïdal possède une action antitoxi-infectieuse [LETULLE et MAGE].

Pour Chantemesse, il détermine une hyperleucytose, et cette hyperleucytose provoquée **agit contre l'infection**.

G. DUHAMEL et THIEULIN ont signalé que, après une injection de colloïde, le pouvoir destructeur des sécrétions hépatiques augmente d'une façon notable.

c) Action sur les hémolysines:

L'or colloïdal pourrait avoir une action sur les hémolysines.

Cette propriété des métaux à l'état colloïdal a été

prouvée par de nombreuses expériences.

CARY a constaté que le blocage du système réticulo-endothélial par l'oxyde de fer colloïdal détermine, chez les animaux injectés, un arrêt de l'élaboration d'hémolysines.

En bloquant le système réticulo-endothélial des cobayes, tout en leur faisant des injections intrapéritonéales d'hématies de mouton, DIACONNO a obtenu un effet inhibitif, mais momentané, sur la reproduction des hétéro-hémolysines.

d) Action sur la résistance globulaire :

Au cours de la F.B.H., il existe une **modification manifeste de la résistance globulaire**. Elle se trouve fortement diminuée, et tous les auteurs sont d'accord à ce sujet. Les globules du sang d'un hémoglobinurique lysent en effet plus facilement que ceux d'un sang normal.

Il semble que l'action de l'or colloïdal tend à suppléer à cette défaillance.

L'expérience de SCHAEFFER citée plus haut, permet d'envisager cette action de l'or colloïdal dans la F.B.H.

L'or colloïdal injecté dans le sang se trouvant immédiatement dispersé, formerait autour des globules rouges une couche mince les protégeant contre les hémolysines extra-cellulaires.

Il se pourrait également que, par un phénomène d'adsorption les colloïdes métalliques en modifiant la perméabilité cellulaire, empêchent l'hémolyse.

ALBERT ROBIN a démontré, de son côté, que l'action **anti-hémorragique** de ce médicament — dans les hémorragies dyscrasiques — est des plus nettes.

Quelle que soit la manière d'envisager la question, il y a un fait incontestable, l'or colloïdal **augmente la résistance globulaire**.

e) Action sur l'état général :

L'action des métaux lourds colloïdaux, dit A. LUMIERE, semble être primitivement d'ordre physique ; mais, secondairement, la présence d'éléments solides dans la circulation peut avoir une influence sur l'activité leucocytaire ou intervenir indirectement pour modifier les défenses et les réactions de l'organisme.

ASTIER est plus catégorique, en déclarant : “ Sous l'influence de l'or colloïdal, on constate un **relèvement de l'état général** ”.

f) Action sur la température. :

Signalons aussi la neutralisation possible des poisons pyretogènes par ce colloïde. Elle expliquerait ainsi l'abaissement rapide de la température au cours du traitement.

L'action de l'or colloïdal semble correspondre à ces différentes données.

Il réalise à lui seul et avec rapidité :

- l'arrêt de l'hémolyse, constatable par l'éclaircissement de l'urine ;
- l'abaissement de la température et
- le relèvement de l'état général.

Contre-indication de l'or colloïdal

D'après LETULLE et MAGE, ni l'hyperthermie, ni la petitesse du pouls, ni l'albuminurie ne contre-indiquent l'emploi de ce médicament.

ALBERT ROBIN souligne cependant comme dangereuse la pratique qui consiste à injecter tous les jours des métaux colloïdaux. Ceux-ci produisent, en effet, une rapide leucolyse, suivie d'une hyperleucocytose qui ne se manifeste plus si les injections sont trop rapprochées.

Nous nous sommes rangé à cette indication ; d'ailleurs, chez nos malades, une fois le résultat obtenu, nous avons cessé toute injection.

*
* *

Tableau récapitulatif des principaux médicaments préconisés dans la F.B.H. au cours de ces dernières années.

Médicaments	Auteurs	Conception de l'auteur
Biocholine (intravein)	Dang-Han-Kien	} Lutter contre l'hypocholestérolémie causée de la diminution de la résistance globulaire.
Chlorhy. de choline	Catillon	
Urotropine (Septicémine) à 25 %	Dang-Han-Kien	Simple hasard
Gluconate de calcium (intra-muscul.)	Van Slyppe	Diurétique à essayer dans menace d'anurie
1) Quinacrine + 2) Sérum hypertonique	Moreau	} 1) Schizonticide électif 2) Contre le déséquilibre physico-chimique
Injection d'extrait de foie	Naumann	
Campolon à haute dose	Otto	} Contre l'atteinte hépatique
Acide ascorbique	Castrovilli	
		Action protectrice sur l'état physique des parois vasculaires. Action hémostatique
Or colloïdal	Ranarison-Bonard	Lutter contre : a) l'hémolyse b) l'infection et c) la déficience de l'état général.

CHAPITRE V

OBSERVATIONS

1^{re} Observation. — Cas mortel. Origine quinique. —
C'est l'histoire de notre pauvre mère. 40 ans. Bonne constitution générale. Jusque-là en excellente santé, malgré de nombreuses couches [6 enfants]. Alitée pendant 3 jours pour malaises et courbatures.

Le 4^e jour : au matin, a ingéré 0 g. 50 de quinine. 4 à 5 heures après, violent accès de fièvre avec grands frissons, vomissements alimentaires et bilieux répétés, vives douleurs lombaires, urines assez abondantes, mais très rouges et très chargées.
Diagnostic du médecin de la famille: F.B.H.

Le 5^e jour : Ictère, vomissements bilieux incoercibles, certaine adynamie.

T: entre 39 et 40°.

Urines de la journée 500 g. environ de couleur porto.
Traitement prescrit: Chlorure de Ca, inject. d'huile camphrée, tisane de voafotsy champagnisée.

Le 6^e jour : Ictère très prononcé. Asthésie inquiétante cœur régulier, mais pouls dépressible.

T. 37°. Urine 400 à 500 gr toujours chargées, mais de couleur presque claire.

Le 7^e jour : Le médecin traitant a fait appel à deux confrères. En plus des médicaments précités, injection de sérum hypertonique et de caféine.

A midi, coma. Décès dans la soirée.

La crise hémoglobinurique a duré tout juste 3 jours. C'était là un cas typique de F.B.H. d'origine quinique. La régularité du cœur avec pouls dépressible, l'hypothermie et surtout l'asthénie, nous font penser maintenant au syndrome d'insuffisance surrénale bien décrit par SERGENT et BERNARD.

2° Observation. — Forme ordinaire. Origine : insolation. Traitement classique.

M. le pasteur H..., 32 ans, Norvégien.

Désigné pour servir à Ambohimanga-du-Sud, région très redoutée pour son endémie palustre.

A passé la matinée, en plein soleil, à peindre des malles.

Le soir, violente céphalée, accompagnée de frissons intenses, fièvre, vomissements bilio-alimentaires très abondants.

Appelé d'urgence, nous étions en présence d'un malade de constitution athlétique, au teint subictérique et en plein délire.

T. axillaire 41° 1/2. Pouls 100-120, bien frappé.

Urines recueillies : 500 gr environ, albumineuses, de couleur rouge groseille.

Prescription : Chlorure de Ca, vessie de glace, sur la tête, infusion de voafotsy glacée en « goutte à goutte » rectale et comme boisson : cuillerées de champagne.

2° Jour : Malade conscient, se plaignant de vives douleurs lombaires, vomissant incessamment.

Déclare n'avoir jamais eu de paludisme.

Teint nettement ictérique.

Foie sensible, débordant de deux travers de doigt le rebord costal.

Rate non palpable.

T: 38° 1/2 à 39° 1/2.

Même traitement et injection sous-cutanée de Diéménal,

3^e Jour: Nouvelle montée de T. (39° 8). Urines moins abondantes (300 gr environ); de couleur porto.

Vomissements incessants.

Très abattu, mais lucide, le malade demande le notaire et dicte son testament.

Sommeil agité de soubresauts et de cauchemars.

Reprise du traitement du 1^{er} jour.

4^e Jour: T. 37° 5 - 38°, Pouls 80. Cœur régulier.

Urine 500 gr. Etat général, légèrement amélioré.

7^e Jour: T. 37° - Pouls 70.

Urines abondantes sans albumine, de couleur normale

Convalescence en perspective.

Alimentation légère.

10^e Jour: Teint décoloré. Etat général satisfaisant, malgré une grande anémie.

15^e Jour: Evacué pour convalescence à Ambositra, chef lieu de province.

A noter que le début a été marqué par une insolation, et la convalescence par sa «longueur désespérante» suivant la lettre que le malade nous a envoyée.

3° Observation. — Forme typhique, guérison.

Madame B..., 26 ans, Française, secondipare, à terme. 1^{re} enfant bien portante.

Antécédents: (d'après le mari): rougeole, paludisme?

Jeune femme d'assez bonne constitution. Etat général très grave, d'allure typhique.

Ictère, langue saburrale, vomissements bilieux in-

cessants. Urines 500 gr. à peine, de couleur jus de pruneau.

T. 40—41°, mais peau sèche, Carphologie et délire calme. Pouls 92, faible.

Battement du cœur foetal presque imperceptible. Foie débordant le rebord costal, avec point douloureux vésiculaire.

Devant notre vive inquiétude, le mari nous a supplié de tout tenter

1^{er} Jour; à midi : Injection de 1/2 cm³ d'or colloidal, et comme boisson, de la tisane glacée.

Vers 17 heures, la malade reconnaissant son entourage. Peau moite. Pouls 90, mieux frappé. Nuit relativement calme.

2^e Jour: au matin: T. 38° Pouls 80. Lucidité complète. Injection de 1 cm³ du même. Le soir T. 37 Pouls 70, Urines abondantes, peu chargées, presque claires.

La malade réclame à manger.

3^e Jour; au matin — T. 37 — Pouls 70. Etat satisfaisant.

Urines abondantes (plus d'un litre). Nouvelle injection de 1 cm³ du même.

Alimentation légère.

Soir : Rien à signaler.

Une semaine plus tard, accouchement d'une fille vivante, bien constituée, pesant 3 kg.

C'était notre premier cas de F. B. H. traitée à l'or colloidal et **sans adjonction** d'aucun autre médicament, voire d'huile camphrée.

Il en fut de même des cas ultérieurs [à part la 80 observation].

Suivie plus de deux ans après, jamais Mme B... n'a été aussi bien portante.

La convalescence a été des plus rapides.

4^o Observation — Forme fruste : anictérique.

M. V..., 34 ans, agent de Compagnie. Homme de bonne constitution. Bon viveur, léger degré d'éthylisme.

Foie débordant de deux travers de doigt le rebord costal.

Ventre peu souple, mais sans ascite.

Rate percutable. Varicosités aux pommettes et aux ailes du nez.

Usager de la quinine préventive.

Antécédents personnels : rien à signaler.

Début de la maladie. A la suite d'une tournée fatigante, rentre le soir en proie à une fièvre de 41^o avec grands frissons, vives douleurs lombaires, vomissements bilieux, douleurs épigastriques et légère gêne respiratoire.

Teint subictérique. Urines rutilantes au cours de la nuit. Quantité 500 gr.

1^r Jour : Injection intraveineuse de 1/2 cm³ d'or colloïdal — 3 à 4 heures après, transpiration abondante.

Sommeil un peu agité.

2^e Jour : Matin. Malade d'aspect reposé. Peau moite. Vomissements plus espacés. Quantité d'urine 800 gr. de couleur presque normale.

T. 38^o Pouls 80.

Injection de 1 cm³ du même.

Soir : T : 37^o5 — Pouls 75 à 80, bien frappé.

Plus de vomissement.

3^e Jour : Etat général très satisfaisant.

T. 37 - Pouls 79. Sensation de faim.

Injection de 1 cm³ du même.

Ce malade n'a pas eu d'ictère. Les phénomènes généraux se sont amendés en 48 heures. Au bout d'une semaine, il a pu reprendre son travail,

5° Observation. — Forme hyperthermique.

Abdur..., 12 ans. Comorien. — Antécédent sans paludisme. Soigné un an auparavant par un confrère pour un chancre pianique du pied.

Début de la F.B.H. A joué sous la pluie et rentre le soir transi de froid.

Frisson intense, fièvre à 40°. vomissements bilieux.

Douleurs lombaires. Urines de couleur rouge groseille, assez abondantes.

1^r Jour : **Midi.** Malade très agité. T, 40° 5. Pouls 120, bien frappé. Foie et rate non palpables.

Poumons normaux, Injection de 1/2 cm³ or colloïdal.

Soir. T. 39° 4. Pouls 90. Urines 400 g. environ, moins teintées, Vomissements espacés.

2^e Jour : Malade calme. Teint légèrement ictérique. Peau moite. Langue saburrale.

T. 37° 8, Pouls 90. Urines 500 g. chargées, de couleur café.

Ayant épuisé notre provision d'or colloïdal, nous sommes revenu au traitement habituel :

Chlorure de Ca, injection d'huile camphrée, goutte à goutte rectale froide,

3^e Jour : Midi, Ascension thermique à 41° 8. Pouls 120. Délire. Peau sèche. Langue rotie, fuliginosité sur les gencives et les lèvres.

Urines rares, de couleur vin de Malaga.

Prescription: Balnéation tiède avec vessie de glace sur la tête.

Injection d'huile camphrée, à plus forte dose.

Soir; T. 40° 5. Pouls 100, dépressible.

Malade très abattu.

Injection de sérum hypertonique et d'huile camphrée.

Goutte à goutte rectale.

4^e Jour : Ictère très prononcé — Urines 200 gr. à peine.
Malade demi-conscient, se plaignant de ses reins.
Même traitement et ventouses scarifiées.

T. du matin : 39°4.

T. du soir : 40°2.

5^e Jour : midi. — T. 42° — Pouls 120-130, dépressible.
Cœur assourdi, sans lésion valvulaire.

Injection d'H. C. et de sérum hypertonique.

Soir. — Fléchissement du cœur. Adynamie complète.

Injection de caféine.

6^e Jour : matin ; Décès.

Même dans ce cas malheureux, l'or colloïdal a sensiblement agi dans les 24 premières heures.

L'insuffisance des moyens de communication à la Grande Comore nous a empêché d'en recevoir à temps.

6° Observation. — Forme ordinaire (origine à frigore)

M. D. 25 ans métis, forgeron.

Antécédents. Dans l'enfance : rougeole, coqueluche.

Dans l'âge adulte : fréquents accès de paludisme.

Syphilis (?). Habitué aux apéritifs.

Début de la maladie. Soigné par un confrère pour une infection dentaire, qui l'a retenu au lit.

A pris un refroidissement à son premier lever.

Forte fièvre avec grands frissons, nombreux vomissements bilieux. Sensation de "cassure" à la région lombaire.

Appelé en consultation, nous avons vu un malade de constitution herculéenne, amaigri, claquant des dents. Léger ictère. Urines émises, un demi-litre environ, de couleur rouge groseille.

Malade conscient. T. 41° 4. Pouls 120.

1^{er} Jour : Injection intraveineuse de 1/2 cm³ d'or colloidal. Tisane glacée comme boisson.

à 17 heures. Malade calme, transpiration abondante.
T. 38° 8, Urines très chargées, sans albumine ni sucre.

2^e Jour : au matin. A passé une bonne nuit, malgré une légère bronchite.

Quantité des urines: 600 gr. de couleur safran.

T. 37° 8, Pouls 80, ferme.

Foie sensible. Rate dépassant de 3 travers de doigt le rebord costal. Teint ictérique.

Pr scription. 1 cm³ d'or colloidal

Soir. T. 37° 4, Pouls 80.

Plus de vomissement, le malade demande à manger.

3^e Jour : au matin. Etat général satisfaisant.

Urines presque décolorées, émissions abondantes.

Selles bilieuses, diarrhéiques. T. 37° 2. Pouls 70.

Injection de 1 cm³ du même. Alimentation légère.

4^e Jour : Décroissance très nette de l'ictère.

Etat général très satisfaisant.

Malade assis dans son lit.

Dix jours après, reprise du travail.

Suivi de très près pendant trois ans, M. D... a toujours été en excellente santé, tout en séjournant dans sa région trop humide et parfois trop froide.

7^o Observation — Forme récurrente.

M. H..., 16 ans, métis.

Sujet à des accès de paludisme.

Soigné par un confrère, pour la même maladie, depuis 5 jours. Type de fièvre tierce, résistant à la quinine et à l'hectine.

Début de la F.B.H. Au cours de ses visites, le médecin traitant a constaté une T. 41° 5, des urines rouge-

groseille, et nous a appelé d'urgence en consultation.

Malade de bonne constitution, amaigri, au teint ictérique, agité, se plaignant de violente douleur lombaire et épigastrique.

Vomissements bilieux.

Foie dépassant de deux travers de doigt le rebord costal. Rate énorme.

Cœur normal. Poumons : quelques râles à la base.

Urines 400 gr. environ très chargées, albumineuses, sans sucre.

Légère constipation.

1er Jour : à 18 heures. Injection de $1/2$ cm³ d'or colloïdal.

Tisane.

Lavement — Ventouses sèches.

à 23 heures. T. 38°9 — Pouls 100, bien frappé.

Selles abondantes, bilieuses.

2e Jour : au matin. — A passé une bonne nuit.

T. 39°5. Pouls 90. Urines de couleur jus de pruneau.

Pas d'agitation. Langue un peu sèche, saburrale.

Injection de 1 cm³ du même.

Ventouses sèches sur le dos et la région lombaire.

Soir. — T. 38°6. Pouls 90. bien frappé. Urines de nouveau plus foncées.

Pas de vomissement. Malade lucide, un peu abattu, sans taches suspectes sur le corps.

Intrigué par cette légère aggravation, nous avons fait une surveillance étroite.

A notre grande surprise, on venait la nuit bourrer le malade de toutes sortes d'aliments.

Depuis, nous nous sommes rendu compte qu'à la Grande Comore, dans les milieux indigènes, il est d'usage de donner aux fiévreux des aliments solides,

afin de leur donner de la résistance contre les maladies causales...

Pour notre jeune malade, force nous a été de reprendre le traitement, comme au premier jour, sous la garde d'une personne de confiance.

4^o Jour : Matin : — 1 cm³ d'or colloïdal.

Soir : — T. 37^o8. Pouls 80.

Langue humide. Peau moite. Selles moulées, jaunes
Urines 700 gr. de couleur bière brune.

Alimentation légère, [bouillon de légume, lait coupé de Vichy], malgré l'insistance du malade.

5^o Jour : Matin. Etat général satisfaisant.

Urines abondantes, de couleur normale.

Couleur de la peau revient sensiblement à la normale
1 cm³ du même.

Soir. Rien de particulier à signaler.

6^o Jour : au matin, T. 37^o 4. Pouls 70.

Injection de 1 cm³ du même.

Soir. T. 37. Pouls 70. Urines normales.

7^o Jour : Rien à signaler. Bonne voie de guérison.

A noter, chez ce malade, l'insignifiance de troubles stomacaux [quelques vomissements au 1^{er} jour] et la persistance de l'appétit, tenant de la fringale.

8^o Observation. — **Forme anurique.**

Madame R..., 54 ans, Française.

Sujette au paludisme. Habituee à la médication quinique. La F.B.H. a débuté depuis 2 jours, et ce n'est que le 3^e jour, au matin, que la famille nous a appelé.

Femme de forte constitution et d'une certaine corpulence. Demi-consciente, répondant à peine aux questions

Fuliginosité à la bouche. Carphologie. Teint ictérique très foncé, presque noir.

Urines rares (à peine 200 gr.) de couleur café, fortement albumineuses. T. 39° 8. Pouls 100 dépressible.

Battements du cœur assourdis.

Foie et rate non palpables.

1^{er} Jour de traitement. Dans l'impossibilité de trouver une veine, **injection intramusculaire** de 5 cm³ d'or colloïdal. Goutte à goutte rectale de sérum physiologique.

Soir : Aucune réaction. Malade dans une asthénie complète. Collapsus cardiaque imminent.

Injection de 15 cm³ d'huile camphrée et de 0 gr. 20 de spartéine.

2^e Jour au matin. Etat comateux.

Injection de caféine et d'huile camphrée.

Midi décès.

9^o Observation. Forme Ordinaire. (Origine palustre).

N. . . , 9 ans, Malgache.

Domicile des parents situé au bord d'un grand marais.

Antécédents : rubéole, coqueluche, paludisme [fréquents accès].

Début de la F.B.H. — Sorti jouer, l'enfant rentre à midi claquant des dents, vomissant une grande quantité de bile. T. 40°.

Mis au lit, il demande le vase pour uriner. Urines abondantes de couleur rouge-groseille.

Appelé d'urgence, nous étions en présence d'un enfant chétif, vomissant sans cesse, se plaignant de douleur dans les reins et de céphalalgie.

T. 40°. Pouls 100, précipité, mais non dépressible.

Pas de raideur de la nuque.

Foie non palpable. Rate débordant de 4 travers de doigt le rebord costal. Urines, sans albumine.

1^{er} Jour: Midi. Injection de 1/2 cm³ d'or colloidal.

Ventouses sèches.

Soir T. 38° 9. Pouls 90.

Peau moite, Selles diarrhéiques et bilieuses.

2^e Jour: Matin. Malade calme. Teint ictérique.

T. 38° Pouls 90, régulier. Langue humide.

Urines 500 gr. couleur bière brune.

Injection de 1 cm³ du même.

Soir. T. 37° 4. Rien de particulier à signaler.

3^e Jour: Matin. Etat satisfaisant. T. 37°. Pouls 70.

Selles diarrhéiques, moins fréquentes et sans coliques

Malade réclame à manger. Injection de 1 cm³ du même.

4^e Jour: Nuit très calme. Ictère en décroissance.

Physionomie enjouée. Convalescence en bonne voie.

*
**

En classant les cas observés suivant les **antécédents** nous avons :

Sans paludisme	Avec paludisme	Paludisme douteux
Observ. { N° 2 { N° 5	Observ. { N° 6 { N° 7 { N° 8 { N° 9	Observ. { N° 1 { N° 3 { N° 4

En les classant suivant les **origines**, nous avons :

Paludéenne	Quinique	A Frigore	A Calore	Diverses
Observ. N° 7 N° 8 N° 9	Observ. N° 1	Observ. N° 5 N° 6	Observ. N° 2	Observ. N° 3 N° 4

Les **résultats obtenus** peuvent se répartir de la façon suivante;

1 cas traité selon la prescription classique. Guérison.

7 cas traités à l'or colloidal dont :

5 guérisons en moins d'une semaine

2 décès (l'un par manque de médicament, l'autre pour intervention tardive et Voie intramusculaire.)

CONCLUSIONS

La fièvre bilieuse hémoglobïnurique est une maladie infectieuse, grave, d'origine très discutée. Elle comporte souvent une atteinte hépato-rénale.

Différents facteurs y interviennent d'une façon plus ou moins importante dans la création d'un état de déséquilibre physico-chimique du milieu intérieur. La fragilité globulaire en est un élément prédominant.

L'or colloïdal possède une action rapide sur l'ensemble des symptômes de l'affection. Elle arrête l'hémolyse, abaisse la température et améliore l'état général.

Le mécanisme d'action ne peut encore être précisé. L'or colloïdal agit peut-être sur l'agent pathogène, peut-être agit-il surtout en renforçant la résistance globulaire.

L'or colloïdal - Electrauror - que nous avons employé dans le traitement de la fièvre bilieuse hémoglobïnurique nous a été fourni par les LABORATOIRES CLIN.

Nous leur adressons nos plus vifs remerciements.

Le Président de Thèse

M. LOEPER

Vu le Doyen

A. BAUDOUIN

Vu et permis d'imprimer

Le doyen de la Faculté des Sciences

Chargé des fonctions de

Recteur de l'Académie de Paris

MAURAIN

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAMI P. et SÉNÉVET.— Pathogénie de l'accès palustre ; la crise hémaclastique initiale. Bull. et mémoire soc. méd. hôpit Paris 1919. 35 XLIII.
- ALEXANDRIDES K.— Etiologie de la F.B.H. Arch. Schiffs u. trop. hyg. 41, p 505. 12 Juil. 1937.
- AMIGUES.— Traitement de la F.B.H. par sérum de Normet.
- ARCHILA R.— La F.B.H. au Vénézuéla. Gaz. méd. de Caracas 41, p. 298. Oct. 1934.
- BENHAMOU, JAHIER et BARTHELEMY.— Azotémie et Paludisme. Presse méd. 26 nov. 1921.
- BLANCHARD — Pathogénie de la F B. H. Bull. soc. patho. exot. 10 Juin 1932.
- BLACKIE W.— Transfusion sanguine dans la F.B.H. Lancet 2 p 1124-26. 13 nov. 1937.
- BLACKIE W.— Les réticulocytes dans la F.B.H. Trans. Roy. soc.trop. méd. 28 p. 571-78. Avril 1935.
- BOURGES H.— Hémoglobinurie et hémolysinémie. soc. méd. hôp. Paris 1935 35×1 IX 267-271.
- CARNOT P.— Les bilieuses paludéennes. Paris méd. 1917 p. 169-175.
- CARY. Journal méd. Resp. 1922, t. XLIII.
- CASTILLON L.— La F.B.H. Bull. soc. patho. exot 28, p. 199-207 - 1935
- CASTILLON et BERTHO.— La F.B.H. Soc. méd. mil. franç. Bull 29 p. 89-93 Mars 1935.
- CASTROVILLY.— Thérapie par la Vitam C. Minerv. méd. 1 p. 279-201. 18 mars 1937.
- CLAIR F.— Thérapeutique de la F.B.H. Monde méd. 15 Janvier. 1939 p. 555.
- CONDOYANNIS.— Etiologie. Deut. med. Voch. 63 p. 1219-21.6 Août 1937
- DANG-HANH-KIEN.— La Méthénamine dans la F.B.H. Bull. ac. méd. 114 p. 282-85. 15 Oct. 1935.
- DANG-HANH-KIEN.— La F.B.H. Bull. ac. méd. 113 p. 191-195. 5Fev1935
- DIACONNO.— Hémolyse Maloine, Paris 1934.
- DUFOUR.— Hypocholestérinémie dans la fièvre bilieuse hémoglobinu-rique. Bull. soc. Path. exot. 1933. Mars p. 520.
- DUPUY.— Traitement F.B.H. Bull. soc. path. ex. 1920-10 Dec. p.636

- FENLAY H. et BROMFIELD J.— Etude de Laborat de la F.B.H. Trans. Roy. soc. trod. Med. 20 p. 307-335 nov. 1934.
- FOY H.— La F.B.H. en Grèce. Ann. trod. med. 29 p. 395-97 oct. 1935
- GARCIA A.— Pathogenèse de la F.B.H. Rev. méd. cub. 48 p. 47-61 Janvier 1937.
- GREET H. et LEHUCHER.— Quelques cas de Sodoku, Soc. méd. des hôp. de Paris. 25 Janv. 1910.
- GUIART, GARIN et LÉGER.— Précis de méd. coloniale. maladies des pays chauds.
- LE BOURDELLES.— La F.B.H. en France, Soc. méd. mil. franç. Bull 32 p. 251-61 juin 1938.
- LE DANTEG A.— Précis de Pathologie exotique.
- LETUELLE et MAGE — Traitement de la Fièvre typhoïde par l'or colloïdal, en inject. intraveineuse Bull. de l'Acad. de Méd. 1 Dec 1914
- LEMIERRE et RUDOLF.— Sur un cas mortel de F.B.H. Bull. Soc. méd. des hôp. de Paris 1 Mai 1931.
- LOEPER, BERGERON et VAHRAM.— Syphilis et Rhumatisme. La médication sulfo-hydrargyrique. Soc. méd. des hôp. de Paris 7 Juil. 1916
- LOEPER.— Thérapeutique médicale. Masson 1931.
- LUMIERE A.— La vie, la maladie et la mort. Phénomènes colloïdaux Masson 1929
» Colloïdes et Micelloïdes 1933
- MALARD.— Dangers de la transfusion sanguine dans la F.B.H. Soc. méd. franç. Bull. 29 p. 170-177 Juin 1935.
- MATHIEU A. et MARCON.— Syndr. bilieux hémoglob. au cours d'une infection à plasmod. vivax. Marseille méd. 1924 1 XI 1321-1325.
- MOREAU F.— Quinacrine et fièvres bilieuses. Bull. soc. médico. chir. Indochine 1936 p. 220-49 Fev. 1936.
- MOSTERET H.— Traitement par la quinine South. African M. Jour 9 p. 820-32 14 Déc. 1936.
- MURRAY A.— F.B.H. suivant l'ingestion d'atébrine West African M. Jour, 0 p. 19 Xct. 1934.
- NOCHT A.— Existence d'une hémolysine due à des atteintes répétées de paludisme Trop. Dis. Bull. 1931.
- OTTO E.— Thérapie par le Campolon. Arch. Schiffs u. Trop. hyb. 37 p. 422-25 oct. 1935.
- PAISSEAU et LEMAIRE.— Syndr. hémorrhagique dans le paludisme primaire. Bull. et mémoire soc. méd. hôp. Paris 1916. 34 X E 1672—1685.

- ROBERT (LÉOPOLD).— Bull. de la Soc. de Path. exot. 26 mars 1933, page 522.
- ROGER.— Nouveau traité de médecine Paris 1922 V 177-192.
- RQUVRAY H et VAN NITSSEN R.— L'anurie au cours de la F.B.N. Ann. soc. belge méd. trop. 1925 p. 97-100
- SAYY.— Traité de thérapeutique clinique. p. 123, 162, 870, 2357 • passim.
- SOTO LOGORIA.— La F.B.H. Rev. méd. cub. 45 p. 1179-95 nov. 1934
- SCHEEFFER.— in Fortschritte der Serologie 1933.
- SCHMIDT VOM.— Fortschritte der Serologie 1933.
- STENDEL E.— La quinine Arch. schiffs u. trop. hyg. 37 p. 277 - 287 Juil. 1935.
- VAE SLYPE.— Thérapeutique calcique dans la F. B. H. Bull. soc. pat. exot. 13 Fév. 1935.
- VIALATTE G.— Syndr. bilieux Hémogl. au cours d'un accès de paludisme. Bull. soc. pat. exot. 1925×VIII 715-720.
- WERNER H.— La F.B.H. Deut. med. Voeh. 63 p. 270-271 12 Fév 1937
- WURTZ et THIROUX.— Maladies tropicales (voir F.B.H.)

